

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gentamicin Krka, 40 mg/ml süstelahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg gentamütsiini (gentamütsiinsulfaadina).

1 ampull sisaldab 1 ml või 2 ml süstelahust, ehk seega 40 mg või 80 mg gentamütsiini (gentamütsiinsulfaadina).

INN. *Gentamicinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained Gentamicin Krka 40 mg/ml süstelahuses:

	1 ml lahus
Metüülparahüdroksübensoaat	1,80 mg
Propüülparahüdroksübensoaat	0,20 mg
Natriummetabisulfit	3,20 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus: värvusetu kuni kergelt kollakas, selge lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Gentamütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud rasked infektsioonid (sageli kombinatsioonis beetalaktaamantibiootikumidega):

- endokardiit ja bakteriaalne septitseemia,
- meningiit,
- kuseteede komplitseeritud infektsioon,
- pneumoonia,
- kõhuõõne infektsioon,
- naha- ja pehmete kudede infektsioon,
- tulareemia,
- perioperatiivne antibiootikumprofülaktika tsefalosporiin-allergia korral.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gentamütsiini manustatakse intramuskulaarselt, kuid seda võib manustada ka intravenoosselt. Mõlemal juhul kasutatakse sama annust. Gentamütsiini võib manustada otse veeni, aga ka veenikanüüli kaudu. Gentamütsiini tuleb süstida vähemalt 2...3 minuti kestel. Kui gentamütsiini ööpäevane koguanus manustatakse ühekorraga, tuleb süstimise kestust pikendada 30...60 minutini.

Ööpäevase koguannuse manustamine ühekorraga ei ole soovitatav immuunpuudulikkusega (neutropeeniaga) patsientidel, raske neerupuudulikkuse, tsüstilise fibroosi, astsiidi, infektsioosse endokardiidi ja ulatuslike põletustega (üle 20% nahapinnast) patsientidel ning rasedatel.

#### Annustamine normaalse neerufunktsiooniga patsientidel

Annustamine normaalse neerufunktsiooniga lastel, noorukitel ja täiskasvanutel on 3...6 mg/kg kehakaalule ööpäevas ühe annusena (eelistatult) või kuni kaheks annuseks jagatuna.

Annustamine imikutel pärast esimest elukuud on 4,5...7,5 mg/kg kehakaalule ööpäevas ühekordse annusena (eelistatult) või kuni kaheks annuseks jagatuna.

Annustamine vastsündinutel on 4...7 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Pikema poolväärtusaja tõttu antakse vastsündinutele ettenähtud ööpäevane annus ühekordse annusena.

Lühiajaliseks intravenoosseks infusiooniks tuleb gentamüsiin lahustada 100...200 ml steriilses füsioloogilises soolalahuses või steriilses 5% glükoosilahuses. Gentamüsiini kontsentratsioon sellises lahuses ei tohi ületada 1 mg/ml.

#### Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

Kahjustatud neerufunktsiooni puhul tuleb soovitatavat ööpäevast annust vähendada ja kohandada neerufunktsiooniga.

Gentamüsiini annustamine kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel

Uurea väärtus		Kreatiniini kliirens		Kreatiniini väärtus vereseerumis		Annused (protsent normaalse neerufunktsiooniga patsiendi annusest 1,7 mg/kg) ja annustamisintervallid
mg/100 ml	mmol/l	ml/min	ml/s	mg/100 ml	µmol/l	
< 40	< 6,8	> 70	> 1,16	< 1,4	< 124	90% iga 12 tunni järel
40...100	6,8...17	30...70	0,5...1,16	1,4...1,9	124...168	70% iga 12 tunni järel
				1,9...2,8	168...248	50% iga 12 tunni järel
100...200	17...34	10...30	0,16...0,5	2,8...3,7	248...327	50% iga 12 tunni järel
				3,7...5,3	327...469	30% iga 12 tunni järel
> 200	> 34	5...10	0,08...0,16	5,3...7,2	469...636	20...30% iga 24...48 tunni järel

Annuste vähendamine ja annustamisintervalli pikendamine on võrdselt sobilikud meetmed, kuid tuleks meeles pidada, et selliselt määratud annused on vaid ligikaudse täpsusega ning samad ravimiannused võivad erinevatel patsientidel anda erinevaid kontsentratsioone vereseerumis. Raskes kliinilises seisundis patsientidel on seetõttu soovitatav mõõta gentamüsiini kontsentratsioone vereseerumis ning täpsustada annuseid vastavalt määramiste tulemustele. 30...60 minutit pärast intravenoosse või intramuskulaarse manustamise lõppu määratud gentamüsiini kontsentratsioon vereseerumis peaks olema vähemalt 5 µg/ml.

Pärast igat hemodialüüsiseansi tuleb manustada 1 mg/kg gentamüsiini annus.

Peritoneaaldialüüsi korral tuleb 2 liitri dialüüsivedeliku kohta lisada gentamüsiini annuses 1 mg/kg.

#### Jälgimine

Gentamütsiini seerumikontsentratsiooni jälgimine on soovitatav eriti eakatel, vastsündinutel ja kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Annustamisintervalli lõpus võetakse analüüsid (baaskontsentratsioon). Minimaalne kontsentratsioon ei tohi ületada 2 µg/ml gentamütsiini manustamisel 2 korda päevas ja 1 µg/ml üks kord päevas. Vt lõik 4.4

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus gentamütsiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste aminoglükosiidide suhtes ning *myasthenia gravis*.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gentamütsiiniga ravitavad patsiendid peavad olema hoolika meditsiinilise järelevalve all, kuna gentamütsiinil (nagu ka teistel aminoglükosiididel) on nefrotoksiline toime ning samas kahjustab ta vestibulaaraparaati ja kuulmismehhanismi ning inhibeerib neuromuskulaarset transmissiooni.

Tähelepanelik peab olema kuulmislanguse, vertiigo ja tinnituse tekke suhtes.

Kõrvaltoimete ärahoidmiseks on soovitatav pidev (ravieelne, raviaegne ja ravijärgne) neerufunktsiooni jälgimine (seerumi kreatiniin, kreatiniini kliirens), samuti soovatakse kontrollida vestibulaaraparaadi ja kuulmise funktsiooni, samuti ka maksanäitajaid ning laboratoorseid näitajaid.

Ettevaatlik tuleb olla ka hüpokaltseemiaga patsientide ravimisel. Raske neerupuudulikkusega patsientidel ning eakatel patsientidel (üle 65-aastastel) tuleb annuseid kohandada vastavalt nende neerufunktsioonile. Tuleb tagada patsiendi piisav hüdreeritus.

Ravi gentamütsiiniga võib põhjustada ravimiresistentsete mikroorganismide vohamist. Kui see juhtub, tuleb alustada sobiva raviga.

Gentamütsiini kombineerimisel teiste antibiootikumidega on täheldatud kõhulahtisust ja pseudomembranoosset koliiti. Sellega tuleb arvestada igal patsiendi puhul, kellel tekib ravi ajal või vahetult pärast ravi kõhulahtisus. Ravi gentamütsiiniga tuleb katkestada, kui patsiendil esineb ravi ajal raske kõhulahtisus ja/või verine kõhulahtisus ning alustada tuleb asjakohase raviga. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi manustada (vt lõik 4.8).

Erilist ettevaatust tuleb rakendada müasteenilise sündroomi ning Parkinsoni tõvega patsientide ravimisel, kuna tekkida võib neuromuskulaarse ülekande blokaad. Neuromuskulaarset blokaadi on võimalik vältida ravimi aeglasema intravenoosse manustamisega.

#### Oluline teave abiainetete kohta

Gentamütsiin Krka sisaldab metüülparahüdroksübensoaati ja parahüdroksübensoaati, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilis-tüüpi) ja harvadel juhtudel bronhospasmi.

Gentamütsiin Krka sisaldab naatriummetabisulfitit, mis võib harvadel juhtudel põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teatud tugevatoimelised diureetikumid (etakrüünhape ja furosemiid) suurendavad gentamütsiini kahjulikke toimeid, kuna nende samaaegne manustamine suurendab antibiootikumi kontsentratsioone vereseerumis ja kudedes. Diureetikumide intravenoosne manustamine suurendab neerude, vestibulaar- ja kuulmisaparaadi kahjustuste tekkeohtu.

Kui gentamütsiini manustatakse samaaegselt neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimitega (suktsinüülkoliin või tubokurariin), tugevneb neuromuskulaarne blokaad, mis võib viia

hingamislihaste paralüüsini. Antidootideks on kaltsium ja neostigmiin.

Gentamütsiini ei tohi manustada koos teiste neurotoksiliste ja nefrotoksiliste ravimitega, eriti amikatsiini, tobramütsiini, vankomütsiini, tsefaloridiini, viomütsiini, polümüksiin B, netromütsiini, neomütsiini ja streptomütsiiniga.

Gentamütsiini manustamisel koos amfoteritsiin B, tsüklosporiini, tsisplatiini, klindamütsiini, piperatsilliini, metoksüfluraani, foskarneti ja intravenoosete kontrastainetega suureneb neerude, vestibulaar- ja kuulmisaparaadi kahjustuste tekkeoht.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Aminoglükosiidid läbivad platsentaarbarjääri ning võivad kahjustada loote vestibulaar- ja kuulmisaparaati. Rasedaid võib gentamütsiiniga ravida ainult eluohtlikes olukordades ning eeldusel, et teisi sobivaid antibiootikume ei ole saadaval.

Gentamütsiin eritub rinnapiima; seetõttu ei soovitata emadel gentamütsiinravi ajal last rinnaga toita.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole täheldatud, et gentamütsiin mõjutaks üldisi psühhofüüsilisi võimeid. Üksikjuhtudel võib ravim põhjustada ajutisi tasakaaluhäireid. Seisund võib halvendada ka pärast ravimi manustamise lõpetamist; seetõttu tuleb patsiente vastavatest ohtudest informeerida.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Gentamütsiin avaldab toksilist toimet vestibulaar- ja kuulmisaparaadile ning neerudele, lisaks pärsib ta neuromuskulaarset ülekannet. Muud võimalikud kõrvaltoimed on: ülitundlikkusreaktsioonid, palavik, proteiinuuria, peavalu, väsimus, paresteesiad, nägemishäired, südamepekslemine, lisaks urea, kreatiniini ja bilirubiini väärtuste tõus ning transaminaaside aktiivsuse suurenemine. Täheldatud on ka resistentsete bakterite poolt põhjustatud superinfektsioonist tingitud püsiva kõhulahtisuse (pseudomembranoosse koliidi) tekkevõimalust.

Kõrvaltoimed, mis võivad esineda gentamütsiini kasutamise ajal, liigitatakse järgmistesse rühmadesse sageduse esinemise järjekorras:

väga sage ( $\geq 1/10$ ),

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),

harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ),

väga harv ( $< 1/10000$ ),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud toime tõsiduse vähenemise järjekorras.

	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			eosinofiilia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, hemoglobiini sisalduse langus	
Infektsioonid ja infestatsioonid				superinfektsioon (põhjustavad gentamütsiini suhtes resistentsed bakterid, pseudomembranoosne koliit

Immuunsüsteemi häired				anafülaktiline reaktsioon (sh anafülaktiline šokk) ja ülitundlikkus
Metabolismi ja toitumishäired		hüpokaltseemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia		
Närvisüsteemi häired	vertiigo	neuromuskulaarne blokaad**	peavalu, väsimus, paresteesia	
Silma kahjustused			nägemishäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused	kuulmis- ja tasakaaluhäired*, tinnitus ja rõhumistunne kõrvades, nüstagm			pöördumatu kuulmisnõrkus, kurtus*
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus			
Maksa ja sapiteede häired			suurenenud bilirubiini sisaldus ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine; need kaks kõrvaltoimet võivad viidata maksafunktsiooni häirele	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Neerude ja kuseteede häired	suurenenud uurea ja kreatiniini sisaldus***, proteiinuuria		äge neerupuudulikkus, Fanconi-laadne sündroom suurte annustega pikaajalist ravi saavatel patsientidel	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			palavik, südamepekslemine	

\*Kuulmiskahjustuse oht suureneb juhul, kui gentamütsiini kontsentratsioonid vereseerumis ületavad püsivalt 2µg/ml. Ajutiselt suuremad kontsentratsioonid ei mõjuta kahjustuste teket, seda juhul kui kontsentratsioon ei ole suurem kui 10 µg/ml.

Vestibulaar- ja kuulmisaparaadi kahjustused kujunevad harva, ent need on väga olulised, kuna tavaliselt on tegemist pöördumatute kõrvaltoimetega, mis võivad süveneda isegi pärast gentamütsiini manustamise lõppu. Esmalt halveneb kuulmine kõrgema sagedusega helide osas. Kuulmisfunktsiooni uurimine audiomeetrilisel meetodil võimaldab kuulmiskahjustust detekteerida juba enne kliiniliste nähtude ilmnemist. Kuulmishäirete esmasteks sümptomiteks on tinnitus ja rõhumistunne kõrvades. Tasakaaluorgani kahjustuse kliinilisteks ilminguteks on iiveldus, oksendamine, vertiigo või nüstagm. Audiomeetrilisel uuringul on kuulmiskahjustust leitud 22% ravitud patsientidest. Oht vestibulaar- ja kuulmisaparaadi kahjustuse tekkeks on suurem nendel patsientidel, kellel on juba enne ravi vestibulaar-

ja kuulmisaparaat kahjustunud, halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, teisi ototoksilisi ravimeid saanud patsientidel, ebapiisavalt hüdreeritud patsientidel ning pikaajaliselt suuri gentamütsiini annuseid saanud patsientidel.

\*\* Tekib enamasti kiire intravenoosse või suurtes annustes pleura- või peritoneaalõõnde manustamise tagajärjel.

\*\*\*Gentamütsiini nefrotoksilisi toimeid esineb sagedamini eakatel patsientidel, naistel, eelneva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, ebapiisavalt hüdreeritud, nefrootilise sündroomi ja diabeetilise nefropaatiaga patsientidel ning nendel, keda on ravitud ka teiste nefrotoksiliste ravimitega kui gentamütsiini kontsentratsioonid vereseerumis ületavad püsivalt 2µg/ml. Kujunev kahjustus on pöörduv ning avaldub kreatiniini kontsentratsioonide suurenemisena vereseerumis. Neerukahjustuse teket on võimalik vältida patsiendi piisava hüdratsiooni tagamisega.

Kui ilmnevad tõsised kõrvaltoimed, tuleb ravi katkestada.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise tulemusena võib kujuneda vestibulaar- ja kuulmisaparaadi pöördumatu kahjustus, ajutine neerufunktsiooni kahjustus ning tekkida neuromuskulaarne blokaad. Hoolikalt tuleb jälgida patsiendi hingamisfunktsioon, teha audiogramm ja vestibulogramm, jälgida patsiendi diureesi ning gentamütsiini, urea, kreatiniini, kaltsiumi, magneesiumi ja kaaliumi kontsentratsioone vereseerumis. Tuleb tagada patsiendi piisav hüdreeritus. Neuromuskulaarset blokaadi on võimalik vähendada kaltsiumi ja neostigmiini parenteraalse manustamisega. Gentamütsiini eritumist organismist võib kiirendada hemodialüüsiga, seda ennekõike neerupuudulikkuse esinemisel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed aminoglükosiidid, ATC-kood: J01GB03.

#### Toimemehhanism

Gentamütsiin on bakteritsiidne antibiootikum. Ta pärsib valkude sünteesi bakterirakus, seondudes bakteriaalse ribosoomi mõlema (nii suurema kui väiksema) alaühikuga. See seondumine ei seleta siiski veel gentamütsiini bakteritsiidse toime sisu. Tõenäoliselt on bakteritsiidse toime seisukohalt peamise tähtsusega gentamütsiini tungimine läbi rakuseina bakterirakku. Bakterirakus võib gentamütsiin saavutada kõrgeid kontsentratsioone, mis ületavad oluliselt kontsentratsioone bakterist väljaspool. Anaeroobsetes tingimustes, suurema osmolaarsuse ning madalama pH väärtuse juures on gradient väiksem ning gentamütsiini transport rakku takistatud – bakteril tekib gentamütsiinile suhteline resistentsus. Kaltsiumi ja magneesiumi suured kontsentratsioonid pärsivad samuti gentamütsiini tungimist bakterirakku.

Kontsentratsioonides, mis gentamütsiin saavutab neerukooses ning sisekõrva perilümfis, võib ta pärssida mikrosomaalsete valkude sünteesi. Sellega on seletatav ka gentamütsiini toksilisus inimesele.

#### Antibakteriaalne efektiivsus

Gentamütsiin toimib aeroobsetesse gram-negatiivsetesse bakteritesse, stafülokokkidesse ning *Listeria monocytogenes*'esse.

Gentamütsiin toimib järgmistesse gram-positiivsetesse bakteritesse:

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* spp (ka penitsilliin- ja metitsilliin-resistentsed tüved),
- *Listeria monocytogenes*.

Gentamütsiini toimib järgmistesse gram-negatiivsetesse bakteritesse:

- peaaegu kõik enterobakterid: *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella*, *Proteus* (indool-positiivne ja indool-negatiivne), *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Edwardsiella* ja *Arizona* spp,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Brucella*, *Moraxella*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas* spp,
- *Campylobacter pylori*, *C. jejuni*.

Järgnevas tabelis on toodud mõnede bakterite MIK-d:

Bakter	MIK (µg/ml)
<i>E. coli</i>	1,0...4,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,0...2,0
<i>Klebsiella spp (teised)</i>	0,06...1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2,0...8,0
<i>Proteus vulgaris</i>	1,0...4,0
<i>Morganella morganii</i>	1,0...4,0
<i>Providencia rettigeri</i>	0,5...4,0
<i>Salmonella spp</i>	0,25...1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0...8,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12...1,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0...8,0

Resistentsus

Bakterite resistentsus gentamütsiini suhtes baseerub vähemalt kolmel mehhanismil: mutatsiooni teke ribosoomidel, gentamütsiini ebapiisav transport bakterirakku ning gentamütsiini lagundamine erinevate ensüümide poolt. Gentamütsiini kasutuselevõtmisel olid sellele resistentsed ainult üksikud enterobakterid. Gentamütsiini laialdane kasutamine (peamiselt intensiivravi osakondades ning palatites, kus ravitakse põletustes kannatanuid) on aga põhjustanud resistentsete enterobakterite arvu suurenemise. See, et resistentsus väheneb järsult, kui haiglas või haigla teatud osakondades piiratakse gentamütsiini kasutamist, on tüüpiline.

Ravikuuri ajal tekib resistentsus gentamütsiini suhtes väga harva.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gentamütsiini imendub intramuskulaarsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis kujuneb 30...90 minutit pärast manustamist. Imendumine on halvenenud halva verevarustusega lihastes.

Gentamütsiini manustamisel infusioonina (20...30 minuti jooksul) on selle kontsentratsioon vereseerumis võrdne sama ravimiannuse intramuskulaarsel manustamisel saavutatud kontsentratsiooniga.

Gentamütsiini imendub kiiresti ka intraperitoneaalse või intrapleuraalse manustamise korral. Intratekaalsel või intraventrikulaarsel manustamisel gentamütsiini praktiliselt ei imendu.

Pärast 80 mg gentamütsiini intramuskulaarset manustamist on 0,5...2 tunni möödudes selle keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 7 µg/ml. Manustatava annuse kahekordistamine viib ka maksimaalsete kontsentratsioonide kahekordistumisele. Ravimi optimaalne maksimaalne kontsentratsioon on 7...10 µg/ml.

Kuni 7-päevastel vastündinutel on 30...60 minutit pärast ravimi annuse 2,5 mg/kg manustamist maksimaalseks kontsentratsiooniks vereseerumis 4 µg/ml.

### Jaotumine

Gentamütsiin seondub proteiinidega vähesel määral (25%), ent kaltsiumi ja magneesiumi madalate kontsentratsioonide korral vereseerumis võib see tõusta kuni 70%-ni.

Gentamütsiini jaotusruumala on ligikaudu võrdne ekstratsellulaarse vee mahuga. Vastsündinul moodustab vesi 70 kuni 75% kehakaalust, võrreldes 50 kuni 55% täiskasvanutel. Ekstratsellulaarse vee kamber on suurem (40% kehakaalust võrreldes 25% täiskasvanute kehakaalust). Seetõttu on gentamütsiini jaotusruumala kehamassi kg kohta mõjutatud ja vanuse suurenedes väheneb alates 0,5 kuni 0,7 L/kg enneaegse vastsündinu kohta kuni 0,25 L/kg nooruki kohta. Suurem jaotusruumala kg kehamassi kohta tähendab, et adekvaatseks maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks veres tuleb manustada kõrgem doos kg kehakaalu kohta.

Gentamütsiin tungib peaaegu kõigi organite interstitsiaalruumi, samuti tungib ta hästi erütrotsüütidesse ja neutrofiilidesse ning eriti hästi proksimaalsete neerutuubulite rakkudesse, kus tema kontsentratsioon ületab tunduvalt kontsentratsiooni vereseerumis.

Tervetel noortel täiskasvanutel on gentamütsiini poolväärtusaeg 1,5...5,5 tundi, vanematel lastel 1 tund ning vastsündinutel 2,3...3,3 tundi.

Bronhiaalsekreedis kujunev gentamütsiini kontsentratsioon moodustab vaid 25% kontsentratsioonist vereseerumis.

Täiskasvanutel saavutab gentamütsiin liikvoris ainult väga madalaid kontsentratsioone. Mõnevõrra kõrgemaid kontsentratsioone on täheldatud vastsündinute liikvoris ning põletikulistes ajukelmetes.

Gentamütsiin difundeerub hästi sarvkesta ning silma vesivedelikku, ent silma klaaskeha moodustavasse vedelikku tungib ta halvasti.

Sünoviaalvedelikus esineb gentamütsiini kontsentratsioonides, mis moodustavad 25...50% vereseerumis esinevatest.

Eesnäärmes ja sülgjes leidub gentamütsiini väga vähe. Sapis moodustab gentamütsiini kontsentratsioon 25...88% kontsentratsioonist vereseerumis.

Äärmiselt kõrge on gentamütsiini kontsentratsioon uriinis (25...100 korda kõrgem kontsentratsioonist vereseerumis).

Gentamütsiin tungib müokardi, maksa, lihastesse ja neerudesse, kus on akumulunud 40% kogu organismis leiduvast antibiootikumist.

Loote vereseerumis kujuneb ravimi kontsentratsiooniks kuni 40% ema seerumikontsentratsioonist.

Rinnapiima eritub gentamütsiin väga väikestes kogustes.

### Metabolism ja eritumine

Organismis gentamütsiin ei metaboliseeru vaid eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul mikrobioloogiliselt aktiivse vormina. Normaalse neerufunktsiooniga on eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 2 kuni 3 tundi. Vastsündinutel väheneb eliminatsiooni kiirus tänu väljaarenemata neerufunktsioonile. Eliminatsiooni poolväärtusaeg vastsündinutel gestatsiooniajaga 26 kuni 34 nädalat on keskmiselt 8 tundi võrreldes 6-7 tunniga vastsündinute üsasisese vanusega 35 kuni 37 nädalat. Vastavalt sellele suurenevad kliirensi väärtused ligikaudu 0,05 L/h vastsündinutel üsasisese vanusega 27 nädalat kuni 0,2 L/h vastsündinutel gestatsiooniajaga 40 nädalat.

Gentamütsiini on võimalik leida kudetest pärast ravi lõpetamist veel pika aja jooksul.

Neerupuudulikkus halvendab gentamütsiini eritumist. Hemodialüüs alandab gentamütsiini kontsentratsiooni vereseerumis ligikaudu poole võrra. Gentamütsiin elimineerub organismist ka peritoneaaldialüüsi käigus.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ühekordse manustamise toksikoloogilistes uuringutes leiti, et gentamütsiinsulfaat on laboriloomadele vähetoksiline. Gentamütsiini LD<sub>50</sub> väärtused olid: p.o. manustamisel hiirtel ja rottidel >5 g/kg; intraperitoneaalsel manustamisel rottidel 300...500 mg/kg ja hiirtel 180...430 mg/kg; subkutaansel manustamisel hiirtel 485...560 mg/kg ning intravenoosel manustamisel rottidel 83...98 mg/kg ja hiirtel



22...77 mg/kg.

Gentamütsiini pikaajalisel suukaudsel manustamisel rottidele (annustes 6, 60 ja 600 mg/kg 93 päeva jooksul) ei ilmnenud mingeid toimeainest sõltuvaid muutusi, väljaarvatud LDH ning kusihaape kontsentratsioonide suurenemine 60 ja 600 mg/kg annuste korral. Gentamütsiinsulfaadi pikaajalisel intramuskulaarsel manustamisel rottidele annustes 20, 40 ja 160 mg/kg 4 nädala jooksul täheldati tubulaarne kroosi ning lihase traumat manustamiskohal. Gentamütsiinsulfaadi intravenoosel manustamisel täheldati nefrotoksilisi toimeid rottidel (annustes 5, 10 ja 15 mg/kg 28 päeva jooksul) ja koertel (annustes 3 ja 30 mg/kg 10 päeva jooksul). Pärast 15 päeva kestnud gentamütsiinsulfaadi subkutaanset manustamist kassidele (annustes 50 ja 100 mg/kg) täheldati neil vestibulaarset toksilisust, mida iseloomustas ataksia teke. Loomad, kellele manustati ravimit annuses 100 mg/kg, surid 18 päeva pärast manustamise algust.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel, kellele manustati gentamütsiini annustes 75 mg/kg, kujunes järglaskonnas oluline neerukahjustus. Samas kujunesid merisigade (kellele manustati gentamütsiinsulfaati annustes 4 mg/kg) järglastel ainult ajutised renaalsed häired. Gentamütsiinsulfaadi mutageensele või kartsinogeensele toimele viitavaid andmeid kirjanduses ei ole.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Metüülparahüdroksübensoaat  
Propüülparahüdroksübensoaat  
Naatriumedetaat  
Naatriummetabisulfit  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

*In vitro* võivad beetalaktaamantibiootikumid gentamütsiini inaktiveerida, seetõttu ei tohi neid ravimeid intravenoosseks manustamiseks segada ühes pudelis. Gentamütsiini ei tohi segada ka erütromütsiini, hepariini ja naatriumvesinikkarbonaadiga.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ampullid: 10 ampulli, millest igaüks sisaldab 1 ml süstelahust (40 mg/1 ml) kartongkarbis.  
Ampullid: 10 ampulli, millest igaüks sisaldab 2 ml süstelahust (80 mg/2 ml) kartongkarbis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks**

Lühiajaliseks intravenoosseks infusiooniks tuleb gentamütsiini lahustada 100...200 ml steriilses füsioloogilises soolalahuses või steriilses 5% glükoosilahuses. Gentamütsiini kontsentratsioon sellises lahuses ei tohi ületada 1 mg/ml.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8510 Novo mesto  
Slovenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

094894

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2021